

10/506.573

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

Rec'd PCT/PTO 03 SEP 2004

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 9 月 12 日 (12.09.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/074717 A1(51) 国際特許分類: C12P 7/04 // (C12P 7/04, C12R 1:38)
(C12P 7/04, C12R 1:39) (C12P 7/04, C12R 1:72)市 南区大岡 3-3 4-4 9 Kanagawa (JP). 松本 隆司
(MATSUMOTO, Takashi) [JP/JP]; 〒146-0093 東京都
大田区 矢口 2-1 1-1 9 フォーレスト矢口 2 0 1
Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/09085

(22) 国際出願日: 2002 年 9 月 6 日 (06.09.2002)

(74) 代理人: 小林 浩, 外(KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒
104-0028 東京都 中央区 八重洲 2 丁目 8 番 7 号 福岡
ビル 9 階 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): US.

(30) 優先権データ:
特願2002-61014 2002 年 3 月 6 日 (06.03.2002) JP(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, SK, TR).(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科学技術
振興事業団 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY
CORPORATION) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県 川口市
本町 4 丁目 1 番 8 号 Saitama (JP).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

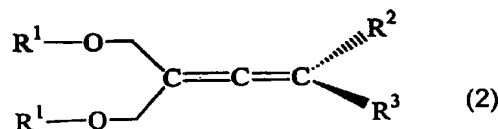
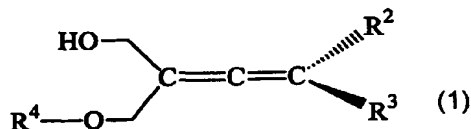
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受
領の際には再公開される。

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 啓介
(SUZUKI, Keisuke) [JP/JP]; 〒232-0061 神奈川県 横浜2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE ALLENES

(54) 発明の名称: 光学活性アレンの製造方法



(57) Abstract: A process for preparation of optically active allenes represented by the general formula (1): (1) [wherein R² and R³ are different from each other and each hydrogen, optionally substituted C₁₋₂₀ alkyl, or optionally substituted C₆₋₂₀ aryl; and R⁴ is acyl], characterized by reacting in the presence of an enzyme catalyst an allene derivative represented by the general formula (2): (2) [wherein R¹ is hydrogen or optionally substituted acyl; and R² and R³ are each as defined above] with an acylating agent having an acyl group represented by R⁴ when R¹s are simultaneously hydrogen or with water when R¹s are simultaneously acyl represented by R⁴. According to this process, optically active allenes can be efficiently prepared from symmetric allene derivatives enantioselectively.

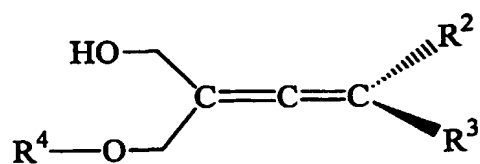
[続葉有]

WO 03/074717 A1



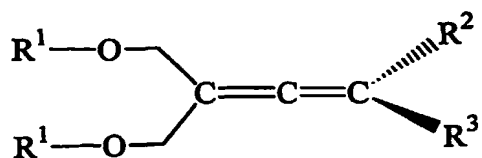
(57) 要約:

本発明は、下記式 (1)



(1)

[式中、 R^2 及び R^3 は、互いに異なり、水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ アルキル基又は置換基を有していてもよい $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリール基を示し； R^4 はアシル基を示す]で示される光学活性アレンを製造する方法であって、酵素触媒の存在下、下記式 (2) :



(2)

[式中、 R^1 は水素原子又は置換基を有していてもよいアシル基を示し、 R^2 及び R^3 は上記と同意義を示す]で示されるアレン誘導体と、 R^1 が同時に水素原子である場合は R^4 で示されるアシル基を有するアシル化剤と、 R^1 が同時に R^4 で示されるアシル基である場合は水と、反応させることを特徴とする光学活性アレンを製造する方法を提供する。この製造方法によれば、対称構造を有するアレン誘導体からエナンチオ選択的に効率よく光学活性アレンを製造することができる。

明細書

光学活性アレンの製造方法

技術分野

- 5 本発明は、光学活性な軸不斉アレンを製造する方法に関し、より詳しくは、酵素触媒を利用して、対称構造を有するアレン誘導体をエナンチオ選択的に非対称化することによって光学活性アレンを製造する方法に関する。

背景技術

- 10 ある化合物が複数の光学異性体として存在し得る場合、ある光学異性体が他の光学異性体に比較して、例えば、医薬または農薬としての高い活性を示すことがある。したがって、特に、医薬・農薬の分野においては、ある特定の光学異性体を合成することを可能とする不斉合成が重要である。また、軸不斉を持つ光学活性アレンは、様々な光学活性化合物の合成中間体として有用である。

- 15 従来、リパーゼ等の酵素触媒を用いたラセミ体アレンの光学分割法は知られている（例えば、G. Gil et al. 「Lipase-Catalyzed Ester Formation in Organic Solvents. Partial Resolution of Primary Allenic Alcohols」, Tetrahedron Letters, Vol. 28, No. 15, pp1647-1648, 1987参照）。

- 20 しかしながら、ラセミ体アレンの光学分割法は幾らか知られているものの、種々の置換基を有するアレン化合物をエナンチオ選択的に合成することは知られていない。

従って、様々な軸不斉アレンを光学純度良く、簡便に得る合成方法が望まれていた。

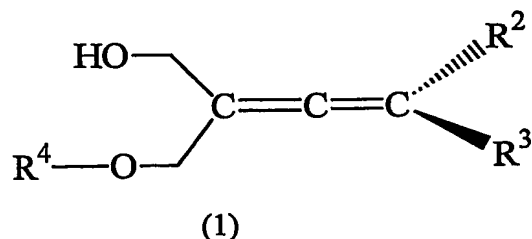
25

発明の開示

本発明の発明者らは、もっぱらラセミ体アレンの速度論的分割に応用されてきた酵素の軸不斉識別能力に着目し、この酵素を、対称構造を有するアレン誘導体の非対称化による不斉合成へ応用することによって、様々な軸不斉アレンを光学純度良く、かつ、簡便に得ることができることを見出し、本発明を完成させた。

即ち、本発明は、下記式（１）

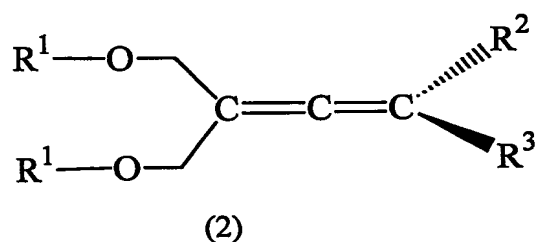
【化１】



[式中、 R^2 及び R^3 は、互いに異なり、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリール基を示し；
 R^4 はアシル基を示す]

で示される光学活性アレンを製造する方法であって、

酵素触媒の存在下、下記式（２）：



[式中、 R^1 は水素原子又は置換基を有していてもよいアシル基を示し、 R^2 及び R^3 は上記と同意義を示す]

で示されるアレン誘導体と、 R^1 が同時に水素原子である場合は R^4 で示されるアシル基を有するアシル化剤と、 R^1 が同時に R^4 で示されるアシル基である場合は水と、反応させることを特徴とする光学活性アレンを製造する方法を提供する。

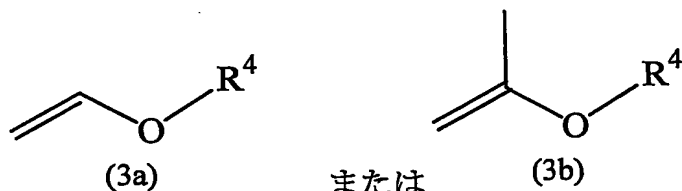
発明を実施するための最良の形態

本発明の好ましい態様によれば、前記酵素触媒は、リパーゼ酵素またはエステラーゼ酵素である。このような酵素触媒として、カンジダ・アンタークチカ（*Candida Antarctica*）リパーゼ、シュードモナス・フルオレッセンス（*Pseudomonas fluorescens*）リパーゼ、シュードモナス・セパシア（*Pseudomonas cepacia*）リパーゼ、豚膵臓リパーゼ、豚肝臓エステラーゼ及びカンジダ・ルゴサ（*Candida*

rugosa) リパーゼからなる群から選ばれる1種以上が用いられる。

本発明で用いられる好ましいアシル化剤は、これに限定されないが、例えば、下記式 (3a) 又は (3b) :

【化3】



[式中、 R^4 は、アシル基を示す]で示される化合物である。

ここで、 R^4 は、好ましくは、アセチル基、ブチリル基またはベンゾイル基である。

10 本発明において、 R^1 は、水素原子又はアシル基、好ましくは、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキルカルボニル基、又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボニル基であり、具体的には、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキルカルボニル基、又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリールカルボニル基であり、より具体的には、水素原子又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルカルボニル基であり、最も具体的には、
15 水素原子である。

R^2 と R^3 は、互いに異なり、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリール基であり、具体的には、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基であり、より具体的には、水素原子、置換基を
20 有していてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_8$ アリール基であり、最も具体的には、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、フェニル基、トリル基又はベンジルオキシメトキシメチル基である。

R^2 と R^3 の具体的組み合わせとしては、例えば、水素原子/置換されていても
25 よい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、水素原子/置換されていてもよいフェニル基、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基/置換されていてもよいフェニル基などが挙げられる。

本明細書中、「アルキル基」とは、線状でもよいし、枝分かれしてもよいアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

「アリール基」としては、例えば、フェニル基、1-ナフチル基または2-ナフチル基などのナフチル基、2-インデニル基などのインデニル基、2-アンスリル基などのアンスリル基、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基などのトリル基、ビフェニル基などが挙げられる。また、「アリールカルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基などが挙げられる。

「アシル基」としては、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基など）、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールカルボニル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい5~6員複素環カルボニル基、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基（例、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基など）などが挙げられる。本発明において好ましく用いられるアシル基は、アセチル基、ブチリル基またはベンゾイル基である。

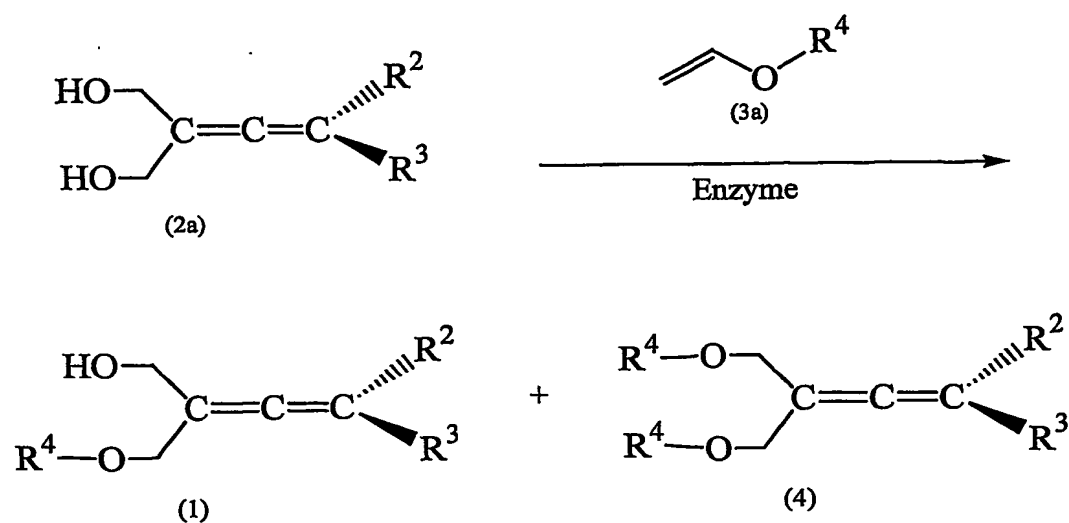
また、アルキル基またはアリール基に置換され得る基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基など）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、エチルメチルアミノ基など）、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、ハ

ロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など）、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基（例、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基など）、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基（例、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、ホルミルアミノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボキサミド基、 C_{1-6} アルコキシカルボキサミド基（例、メトキシカルボキサミド基、エトキシカルボキサミド基、プロポキシカルボキサミド基、ブトキシカルボキサミド基など）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基など）、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例、アセトキシ基、プロパノイルオキシ基など）、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、プロポキシカルボニルオキシ基、ブトキシカルボニルオキシ基など）、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基など）、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基（例、ジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基など）、ベンジルオキシ- C_{1-3} アルコキシ基などが挙げられる。これらの置換基が置換される数は特に限定されないが、例えば、これらの置換基は1～5、より具体的には1～3個置換される。

以下、本発明の製造方法についてより詳細に説明する。

本発明の光学活性アレン化合物は、出発原料として式（2）の化合物において R^1 が同時に水素原子であるものを用いる場合は、例えば、下記スキーム（I）に示す方法によって製造できる。

スキーム（I）



[上記式中、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、上記ど同意義を示す]

- 上記スキーム (I) において、式 (2a) で示されるアレン化合物と式 (3a) で
- 5 示されるアシル化剤 (例えば、 R^4 がアセチル基、ブチリル基またはベンゾイル基) とを酵素触媒の存在下反応させて、目的化合物である、式 (1) で示される光学活性アレン化合物を得る。本発明の好ましい態様によれば、このようにして得られる式 (1) で示される光学活性アレン化合物は、高い光学純度で得ることができる。しかし、この際、使用する酵素触媒の種類、使用するアシル化剤の種類、
- 10 反応条件などに応じて、式 (4) で表される化合物も副生成物として生成する場合がある。式 (4) で示される副生成物は、各種クロマトグラフィー等公知の分離・精製手段によって分離・除去することができる。本発明の合成法によれば、光学純度の高い光学活性アレン化合物を合成することができる。例えば、本発明の好ましい態様によれば、光学純度70%以上、より好ましくは80%以上、さら
- 15 以上に好ましくは90%以上の光学活性アレン化合物を得ることができる。

- 上記反応は溶媒の存在下あるいは不存在下に行うことができる。反応を溶媒の存在下に行う場合は、通常は、反応に不活性な溶媒が用いられる。本発明において好適に用いられる溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケ
- 20 トン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、ジクロロメタン、クロロホルムなど

のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、トルエンなどの芳香族系溶媒が好ましい。

上記反応で用いられる酵素触媒としては、例えば、カンジダ・アンタークチカ (Candida Antarctica) リパーゼ (CAL)、シュードモナス・フルオレッセンス (Pseudomonas fluorescens) リパーゼ (PFL)、シュードモナス・セパシア (Pseudomonas cepacia) リパーゼ (PCL)、豚膵臓リパーゼ (PPL)、豚肝臓エステラーゼ (PLE) 及びカンジダ・ルゴサ (Candida rugosa) リパーゼ (CRL) からなる群から選ばれる1種以上が用いられる。特に好ましく用いられる酵素触媒は、カンジダ・アンタークチカ (Candida Antarctica) リパーゼ、シュードモナス・フルオレッセンス (Pseudomonas fluorescens) リパーゼ及びシュードモナス・セパシア (Pseudomonas cepacia) リパーゼである。

この反応は、使用する酵素触媒の種類などに応じて適宜反応条件を選択して行うが、例えば、5℃～40℃、好ましくは、20℃～40℃の温度で、10分～14日、好ましくは、10分～10日、より好ましくは、1時間～6日、より好ましくは、2時間～10時間行われる。この反応は通常常圧で行われるが、必要に応じて、酵素の触媒能に影響を与えない範囲で減圧下または加圧下で行うことができる。

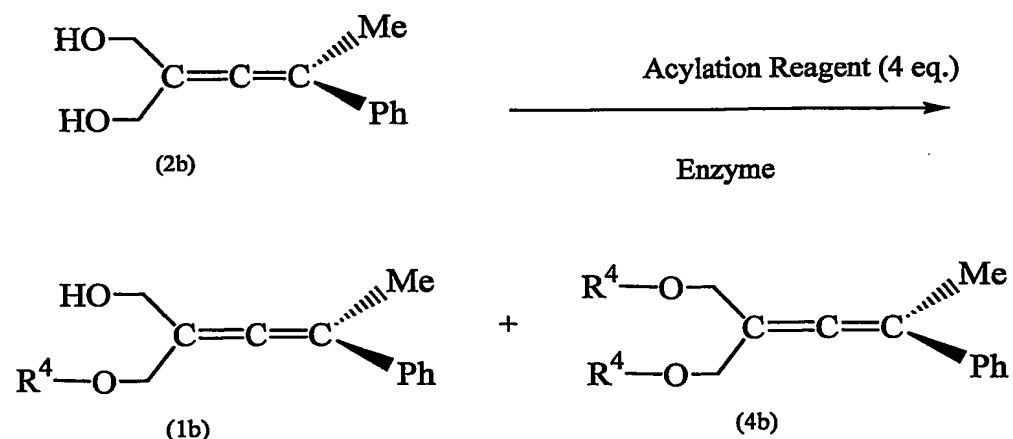
次に、出発原料として式(2)の化合物においてR¹が同時にアシル基であるものを用いる場合は、上記酵素触媒の存在下、式(2)の化合物と水を反応させる、すなわち、加水分解することによって、式(1)の光学活性アレン化合物を得ることができる。この加水分解は、使用する酵素触媒の種類などに応じて適宜反応条件を選択して行うが、例えば、5℃～40℃、好ましくは、20℃～40℃の温度で、10分～14日、好ましくは、10分～10日、より好ましくは、1時間～6日、より好ましくは、2時間～10時間行われる。この反応は通常常圧で行われるが、必要に応じて、酵素の触媒能に影響を与えない範囲で減圧下または加圧下で行うことができる。

このようにして得られる光学活性アレン化合物は、医薬、農薬などの活性化合物を製造するための中間体として用いることができる。

実施例

以下、本発明を実施例に基づいて説明する。ただし、本発明は、下記の実施例に制限されるものではない。

実施例 1



5

上記に示す反応において、2-ヒドロキシメチル-4-フェニルペンタ-2,3-ジエン-1-オール (50.0 mg, 0.263 mmol) に、アシル化剤Aとしてのアセトキシエチレン (0.1 mL) と、酵素触媒としてのシュードモナス・フルオレッセンズリパーゼ25 mgを加え、ジイソプロピルエーテル中で混合して反応させた。反応は、攪拌下、30℃の温度で、1.8時間行った。

10

その後、反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ別した。ろ液を分液漏斗に移し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開液：ヘキサン／酢酸エチル＝6／4) にて精製し、式 (1b) 及び式 (4b) の化合物を得た。その結果、目的とする光学活性アレン化合物である式 (1b) の化合物は93%の収率 (光学純度90%ee) で得ることができた (R⁴=Ac)。反応混合物中、式 (4b) の副生成物と式 (2b) で表される化合物の量は、それぞれ約4%と、トレース量であった。以下、得られた化合物の物理化学的性状について測定した結果を示す。

15

20

式 (2b) の化合物 (2-ヒドロキシメチル-4-フェニルペンタ-2,3-ジエン-1-オール)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.14 (s, 3H), 2.36 (brs, 2H), 4.33 (s, 4H), 7.19–7.41 (m, 5H)

元素分析値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ として)

計算値 : C, 75.76; H, 7.42

5 実験値 : C, 75.47; H, 7.42

式 (1 b) の化合物 (2-ヒドロキシメチル-4-フェニルペンタ-2,3-ジエン-1-イル=アセタート)

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.07 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.30 (brs, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.20–7.40 (m, 5H)

元素分析値 ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ として)

計算値 : C, 72.39; H, 6.94

実験値 : C, 72.43; H, 7.14

15 式 (4 b) の化合物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.06 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 4.70 (s, 4H), 7.24–7.39 (m, 5H)

実施例 2～19

20 酵素の種類と溶媒の種類を変更した (あるいは溶媒を不使用とした) 以外は、実施例 1 と同様の方法で光学活性アレン化合物を合成した。

実験条件および結果を、表 1 に示す。

表 1

	実施例	酵素	溶媒	アシル化剤	時間	収率 (%ee)		
						2b	1b	4b
5	1	PFL	Pr ₂ O	A	1.8時間	トレース	93(90)	4
	2	CAL	なし	A	15分	トレース	38(90)	60
	3	PCL	なし	A	1.6日	トレース	91(72)	8
	4	PFL	なし	A	1.6日	0	50(94)	50
10	5	PFL	なし	A	5.2時間	6	92(80)	2
	6	PPL	なし	A	3.8日	3	85(86)	9
	7	CRL	なし	A	4.9日	23	67(46)	10
	8	CAL	Pr ₂ O	A	1.0時間	30	50(58)	20
	9	PCL	Pr ₂ O	A	1.1日	トレース	95(88)	4
15	10	PPL	Pr ₂ O	A	5.8日	47	49(82)	9
	11	CAL	CHCl ₃	A	20日	10	73(76)	12
	12	PFL	CHCl ₃	A	> 7日	39	55(78)	トレース

実施例 13～30

- 20 次に、特定の酵素触媒に対して好適なアシル化剤を選択するために酵素触媒とアシル化剤を変えた以外は、原則として実施例 1 と同様の方法で光学活性アレン化合物を合成した。なお、B は $\text{AcO}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、C は $\text{BzO}-\text{CH}_2=\text{CH}_2$ 、D は $\text{Pr}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2=\text{CH}_2$ を示し、Ac はアセチル基、Bz はベンゾイル基、Pr はプロピル基を示す。
- 実験条件及び結果を、表 2 に示す。

表 2

	実施例	酵素	溶媒	アシル化剤	時間	収率 (%ee)		
						2b	1b	4b
5	13	PFL	なし	A	5.2時間	6	92(89)	2
	14	PFL	なし	B	> 7日	63	37(-)	トレース
	15	PFL	なし	D	2.6時間	4	88(96)	5
10	16	PCL	なし	A	1.6日	トレース	91(72)	8
	17	PCL	なし	B	> 7日	69	31(-)	0
	18	PCL	なし	D	5.7時間	6	90(-)	4
15	19	PPL	なし	A	3.8日	3	85(86)	9
	20	PPL	なし	B	> 7日	90	10(-)	0
	21	PPL	なし	D	18時間	5	92(-)	2
20	22	PFL	Pr ₂ O	A	3.0時間	トレース	97(92)	5
	23	PFL	Pr ₂ O	B	13時間	9	89(92)	トレース
	24	PFL	Pr ₂ O	C	3.3日	8	87(92)	0
	25	PFL	Pr ₂ O	D	3.0時間	4	84(92)	6
	26	PCL	Pr ₂ O	A	1.1日	トレース	95(89)	4
25	27	PCL	Pr ₂ O	B	3.6日	4	94(-)	トレース
	28	PCL	Pr ₂ O	C	> 7日	38	59(86)	0
	29	PCL	Pr ₂ O	D	7.0時間	3	94(86)	3

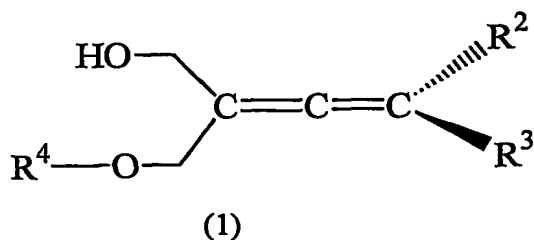
第1～2表に示す結果から明らかなように、本発明の製造方法によれば、目的とする光学活性アレン化合物が高収率で得られることが分かる。

産業上の利用可能性

本発明の光学活性アレンの製造方法によれば、対称構造を有するアレン誘導体をエナンチオ選択的に効率よく光学活性アレンを製造することができる。このようにして製造される光学活性アレンは、医薬・農薬の活性化合物を製造するための中間体として好適に用いることができる。

請求の範囲

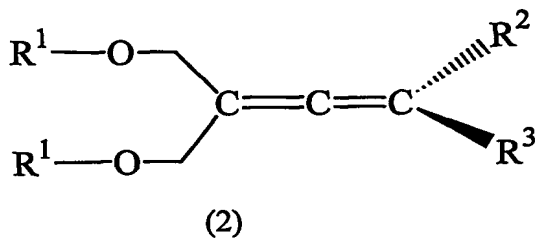
1. 下記式 (1)



- 5 [式中、 R^2 及び R^3 は、互いに異なり、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリール基を示し； R^4 はアシル基を示す]

で示される光学活性アレンを製造する方法であって、

酵素触媒の存在下、下記式 (2) :



10

[式中、 R^1 は水素原子又は置換基を有していてもよいアシル基を示し、 R^2 及び R^3 は上記と同意義を示す]

で示されるアレン誘導体と、 R^1 が同時に水素原子である場合は R^4 で示されるアシル基を有するアシル化剤と、 R^1 が同時に R^4 で示されるアシル基である場合は

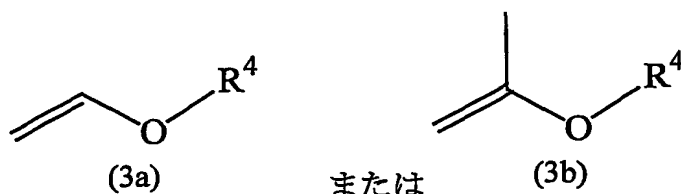
- 15 水と、反応させることを特徴とする光学活性アレンを製造する方法。

2. 前記酵素触媒がリパーゼ酵素またはエステラーゼ酵素である請求項1に記載の光学活性アレンの製造方法。

3. 前記酵素触媒がカンジダ・アンタークチカ (*Candida Antarctica*) リパーゼ、シュードモナス・フルオレッセンス (*Pseudomonas fluorescens*) リパーゼ、
20 シュードモナス・セパシア (*Pseudomonas cepacia*) リパーゼ、豚腭臓リパーゼ、豚肝臓エステラーゼ及びカンジダ・ルゴサ (*Candida rugosa*) リパーゼからなる

群から選ばれる1種以上である請求項2に記載の光学活性アレンの製造方法。

4. 前記アシル化剤が、



[式中、 R^4 は、アシル基を示す]である請求項1～3のいずれかに記載の光学活性アレンの製造方法。

5. R^1 が、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{20}$ アルキルカルボニル基又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボニル基である請求項1～4のいずれかに記載の光学活性アレンの製造方法。

6. R^2 及び R^3 が互いに異なり、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基である、請求項1～5いずれかに記載の光学活性アレンの製造方法。

7. R^2 及び R^3 が互いに異なり、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基又は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_8$ アリール基である、請求項1～6のいずれかに記載の光学活性アレンの製造方法。

8. R^4 がアセチル基、ブチリル基またはベンゾイル基である請求項1～7のいずれかに記載の光学活性アレンの製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP02/09085

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C12P7/04/(C12P7/04, C12R1:38) (C12P7/04, C12R1:39)
(C12P7/04, C12R1:72)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C12P7/04/(C12P7/04, C12R1:38) (C12P7/04, C12R1:39)
(C12P7/04, C12R1:72)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Claude Spino, "Synthesis of non-racemic unsymmetrical tetrasubstituted vinylallens", Tetrahedron Letters, 2000, Vol.41, No.42, pages 8033 to 8036	1-8
A	Giuseppe Guanti, "Chemoenzymatic Preparation of Asymmetrized Tris(hydroxymethyl)methane(THYM*) and of Asymmetrized Bis(hydroxymethyl)acetaldehyde (BHYMA*) as New Highly Versatile Chiral Building Blocks", J.Org.Chem., 1992, Vol.57, No.5, pages 1540 to 1554	1-8
A	Hajime MORI, "Novel Diastereoselective Allene Formation by an Ene Reaction of Significantly Twisted 1,3-Dienes with Singlet Oxygen", Tetrahedron Letters, 1999, Vol.40, No.35, pages 6461 to 6464	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 November, 2002 (21.11.02)

Date of mailing of the international search report
10 December, 2002 (10.12.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C12P 7/04 //(C12P 7/04, C12R 1:38) (C12P 7/04, C12R 1:39) (C12P 7/04, C12R 1:72)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C12P 7/04 //(C12P 7/04, C12R 1:38) (C12P 7/04, C12R 1:39) (C12P 7/04, C12R 1:72)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Claude Spino, 'Synthesis of non-racemic unsymmetrical tetrasubstituted vinylallens', Tetrahedron Letters, 2000, Vol. 41, No. 42, pages 8033-8036	1-8
A	Giuseppe Guanti, 'Chemoenzymatic Preparation of Asymmetrized Tris(hydroxymethyl)methane (THYM*) and of Asymmetrized Bis(hydroxymethyl)acetaldehyde (BHYMA*) as New Highly Versatile Chiral Building Blocks', J. Org. Chem., 1992, Vol. 57, No. 5, pages 1540-1554	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.11.02

国際調査報告の発送日

10.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 淳子

4N

8115

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Hajime Mori, 'Novel Diastereoselective Allene Formation by an Ene Reaction of Significantly Twisted 1,3-Dienes with Singlet Oxygen', Tetrahedron Letters, 1999, Vol. 40, No. 35, pages 6461-6464	1 - 8